



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Nutrición y Dietética

“Interacciones medicamento–nutriente y medicamento–planta medicinal
en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán:
revisión sistemática cualitativa”

Proyecto de investigación previo
a la obtención del título de
licenciado en Nutrición y
Dietética

Autores:

Cinthy Tamara Calle Guamán

CI: 0106815186

tamara.calleucuenca@gmail.com

Angely Madeley Chávez Marín

CI: 0105569115

angelychavez30@gmail.com

Directora:

Lcda. Daniela Alejandra Vintimilla Rojas. Mgst

CI: 0301507737

Cuenca - Ecuador

27/07/2020

RESUMEN

Antecedentes: En 1927 Burrows y Farr demostraron una interacción entre los b-carotenos y el aceite mineral (laxante), pero, fue hasta el año 2000 que se reconoció la importancia de este tipo de interacciones, considerándolas un problema de salud pública (1,2), que pueden llevar a potenciar o inhibir el efecto farmacológico del medicamento con una relevancia clínica significativa (3,5). Por ello, es indispensable contar con datos suficientes, para una adecuada prescripción que logre un tratamiento exitoso.

Objetivo general: Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán.

Metodología: Revisión sistemática cualitativa de artículos de origen primario sobre las interacciones informadas entre nutrientes o plantas medicinales y losartán.

Resultados: Al aplicar las ecuaciones de búsqueda se alcanzaron 283 artículos, y se analizaron tres que cumplieron con los criterios de inclusión. En el primero no se reportó interacción entre losartán y ginseng rojo, en el segundo existe una interacción de toxicidad incrementada entre *Rhodiola rosea* y losartán, finalmente en el tercero se reportó una interacción farmacocinética de absorción entre el losartán y una dieta rica en grasa y calorías.

Conclusiones: La administración conjunta de losartán con la planta medicinal *Rhodiola rosea* y una comida rica en grasas y calorías provoca interacciones farmacológicas de tipo farmacocinética, incrementando la absorción del medicamento y, en consecuencia, generando toxicidad asociada a concentraciones plasmáticas elevadas.

Palabras claves: Hipertensión arterial. Losartán. Interacción farmacológica. Interacción medicamento-nutriente. Interacción medicamento-planta medicinal.



ABSTRACT

Background: In 1927, Burrows and Farr demonstrated an interaction between b-carotenes and mineral oil (laxative), but it was not until 2000 that the importance of this type of interactions was recognized, considering them as a public health problem (1,2), which can potentiate or inhibit the pharmacological effect of the drug with significant clinical relevance (3,5). Therefore, it is essential to have sufficient data in order to provide an adequate prescription that achieves a successful treatment.

Objective: to synthesize the scientific evidence on the clinically relevant aspects of the drug-nutrient and drug-medicinal plant interactions in the pharmacological treatment of hypertension with losartan.

Methodology: Qualitative systematic review of primary origin articles on the reported interactions between nutrients or medicinal plants and losartan.

Results: When the search equations were applied, 283 articles were reached, and three that met the inclusion criteria were analyzed. In the first, no interaction was reported between losartan and red ginseng, in the second there is an interaction of increased toxicity between *Rhodiola rosea* and losartan, finally in the third, a pharmacokinetic absorption interaction was reported between losartan and a diet rich in fat and calories.

Conclusions: The administration of losartan with the medicinal plant *Rhodiola rosea* and a food rich in fats and calories causes pharmacokinetic-type drug interactions, increasing the absorption of the drug and, consequently, generating toxicity associated with high plasma concentrations.

Keywords: High blood pressure, losartan, drug interaction, drug-nutrient interaction, drug-medicinal plant interaction.

Contenido

CAPÍTULO I.....	13
1.1 INTRODUCCIÓN	13
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.2 JUSTIFICACIÓN	15
CAPÍTULO II.....	16
FUNDAMENTO TEORICO	16
2.1. Interacciones medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal.....	16
2.2. Tipos de interacciones farmacológicas.....	16
Interacciones farmacocinéticas	16
Interacciones farmacodinámicas.....	17
2.3. Prevalencia y morbilidad asociadas	17
2.4. Principales aspectos que condicionan las interacciones farmacológicas	19
2.4.2 Estado de salud.....	20
2.4.3 Hábitos alimentarios.....	21
2.4.5. Intervalo terapéutico del medicamento	21
2.5. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial: antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) Antagonistas de receptores de angiotensina II: losartán	22
2.6. Interacciones entre nutrientes o plantas medicinales y losartán.....	22
2.7. Prevención de interacciones medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal.....	22
2.8 Importancia de la ejecución de este estudio.....	24
CAPÍTULO III.....	25
3.1 OBJETIVO GENERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
CAPÍTULO IV	26
DISEÑO METODOLÓGICO	26
4.1 Diseño del estudio	26
4.2 Criterio de elegibilidad	26
4.3 Fuentes de información	27
4.4 Estrategia de búsqueda	27
4.5 Gestión de los datos	27
4.6 Proceso de selección.....	27
4.7 Proceso de recopilación de datos.....	28

4.8 Elementos de los datos.....	28
4.9 Consideraciones Bioéticas	29
CAPITULO V	30
RESULTADOS	30
5.1 RESULTADOS DE BÚSQUEDA	30
5.2. CLASIFICACIÓN DE ESTUDIOS SELECCIONADOS	31
5.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA SEGÚN LOS CRITERIOS DEL INSTITUTO JOANNA BRIGGS (JBI).....	32
5.6 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	38
CAPÍTULO VI	55
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	55
INTERACCIÓN MEDICAMENTO – NUTRIENTE.....	56
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA SEGÚN LOS CRITERIOS JBI	56
CAPÍTULO VII	60
CONCLUSIONES.....	60
CAPÍTULO VIII	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS.....	66
9.1. ANEXO 1: Operacionalización de variables	66



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Angely Madeley Chávez Marín en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación "Interacciones medicamento–nutriente y medicamento–planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán: revisión sistemática cualitativa", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 24 de julio de 2020

Angely Madeley Chávez Marín

C.I: 0105569115



Cláusula de Propiedad Intelectual

Angely Madeley Chávez Marín, autor/a del proyecto de "Interacciones medicamento–nutriente y medicamento–planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán: revisión sistemática cualitativa", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 24 de julio del 2020

Angely Madeley Chávez Marín

C.I: 0105569115

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Cinthy Tamara Calle Guamán en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación "Interacciones medicamento–nutriente y medicamento–planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán: revisión sistemática cualitativa", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 24 de julio de 2020



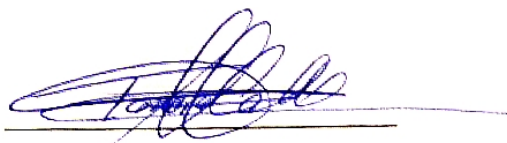
Cinthy Tamara Calle Guamán

C.I: 0106815186

Cláusula de Propiedad Intelectual

Cinthy Tamara Calle Guamán, autor/a del proyecto de "Interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán: revisión sistemática cualitativa", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 24 de julio del 2020



Cinthy Tamara Calle Guamán

C.I: 0106815186



AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradecemos a nuestras docentes, personas de gran sabiduría, quienes se han esforzado por ayudarnos a construir los cimientos de nuestro desarrollo, brindándonos aportes invaluableles que servirán para nuestra vida. De manera especial queremos mencionar a la Licenciada Daniela Vintimilla (directora de tesis) y a la Doctora Adriana Orellana, quienes se han tomado el arduo trabajo de transmitir diversas herramientas y conocimientos para la elaboración de este trabajo de titulación.



DEDICATORIA

Dedico de forma muy especial mi trabajo de titulación a:

Mi amado Danielito:

A ti, motor de mi vida, fuente de mi inspiración, gran compañero de lucha, te dedico todo el esfuerzo, disciplina y determinación empleados a lo largo de mi carrera universitaria. Mi pequeño, eres y serás mi principal motivación para seguir cumpliendo más metas y sueños.

Queridos docentes:

De todo corazón quiero agradecer a muchos de mis docentes por ser además de grandes mentores, personas nobles y altruistas que con su mano amiga siempre me supieron guiar y aconsejar.

A mis familiares:

Quiero agradecerles también por brindarme palabras de aliento y su apoyo cuando lo consideraron oportuno.

Madeley Chávez M.



DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo de titulación a mis amados padres Katty y Carlos y a mis hermanos Kevin y Michelle, ellos son mi inspiración y mi razón de lucha cada día, gracias por estar conmigo y por enseñarme que el amor es la base de cualquier meta que desee cumplir.

Quiero agradecer a mi querido Juan José Bermeo por su amor, apoyo y la felicidad que ha traído a mi vida.

Agradezco a mi familia, por sus consejos que me ayudaron a tomar las decisiones correctas en el camino.

A mis amigos Mauricio y Katherine que gracias a su apoyo moral me ayudaron a superar momentos difíciles, llenándome de alegría y esperanza.

Por último, agradezco a mis profesoras, de manera especial a la Dra. Gicela Palacios y a la Dra. Adriana Orellana, que supieron guiarme correctamente hacia el camino del éxito contribuyendo en mi vida con sus conocimientos y amistad.

Tamara Calle G



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las principales causas de mortalidad a nivel mundial desde hace 15 años y reportadas en el año 2016 con 15,2 millones de defunciones son la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. Estas patologías están relacionadas clínicamente con hipertensión arterial (HTA). La HTA provoca disfunción y cambios estructurales en las arterias y su complejidad clínica está asociada a factores como la edad, el estilo de vida y el régimen dietético. En efecto, la HTA es reconocida actualmente como una de las principales causas de mortalidad nacional y mundial (1,6,7).

En el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial se emplea una diversidad de medicamentos entre los que se encuentra el losartán. En general, los medicamentos pueden presentar interacciones farmacológicas con nutrientes/alimentos o plantas. Una interacción farmacológica ocurre por la administración simultánea de varias sustancias (p.ej. nutrientes de los alimentos o principios activos de las plantas) que interaccionan con el medicamento provocando un incremento o inhibición de su efecto farmacológico pudiendo generar toxicidad o efecto subterapéutico, respectivamente (5).

En referencia a las interacciones del tipo medicamento-nutriente/alimento, la ingesta de medicamentos ya sea de forma temporal o estacionaria tiende a provocar manifestaciones clínicas significativas, a corto, mediano o largo plazo, como un estado de malnutrición en el paciente que puede llevar a la muerte o una modificación (potenciación o inhibición) del efecto farmacológico del medicamento administrado simultáneamente (1,5). Lo mismo ocurre con los principios activos de plantas medicinales y el potencial riesgo de interacciones medicamento-hierba (1,8). En efecto, la OMS ha reportado que el 80% de la población mundial depende del uso de hierbas medicinales para el tratamiento de diversas patologías, inclusive como coadyuvante de medicamentos prescritos por el médico (9).

En consecuencia, la investigación y difusión de estudios sobre las interacciones de tipo medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal ha retomado interés en los últimos 18 años. Sin embargo, la aplicación de dicha información en la prescripción de



medicamentos durante la práctica clínica es deficiente por varios motivos entre los que se encuentran la limitación del tiempo durante la consulta, el escaso conocimiento sobre el tema y la falta de accesibilidad a información científica confiable (8,10).

La presente revisión sistemática cualitativa busca sintetizar la información científica disponible y generar una base de datos sobre las potenciales interacciones farmacológicas entre losartán y nutrientes/alimentos o plantas. Esta base de datos constituirá una fuente de consulta, confiable y accesible tanto para el equipo de salud (médico, nutricionista, farmacéutico) como para los pacientes a fin de favorecer la rápida identificación y prevención de las potenciales interacciones que podrían resultar de la administración combinada de un medicamento con una preparación o medicamento proveniente de una planta medicinal o de nutrientes presentes en los alimentos.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), las patologías isquémicas del corazón fueron la primera causa de muerte para el sexo masculino (10,15%) en el Ecuador durante el año 2016. Las enfermedades cerebrovasculares ocuparon el tercer lugar (5,81%) y las enfermedades hipertensivas representaron la sexta causa (4,3%). Con respecto al sexo femenino, las enfermedades isquémicas del corazón se reportaron como la principal causa de mortalidad (9,04%), seguidas por las enfermedades cerebrovasculares (7,01%) y las hipertensivas (6,15%) (11).

El tratamiento de las patologías mencionadas se relaciona de forma global a la administración continua de medicamentos, generalmente del tipo antihipertensivo, siendo el losartán uno de los más prescritos para su control. El Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador clasifica al losartán como agente antihipertensivo, antagonista de la angiotensina II, distribuido en la forma farmacéutica de sólido oral y en concentraciones de 50 y 100 mg. Es un medicamento de prescripción frecuente en el país para el tratamiento de las patologías cardiovasculares, motivo por el cual esta revisión sistemática cualitativa se ha enfocado en este medicamento (12,13).

Otro aspecto a considerar es el tiempo asignado para la consulta médica en las Instituciones

de Salud Pública, mismo que corresponde a quince minutos acorde a lo establecido en la norma internacional. Así, en la práctica médica resulta bastante difícil abordar el tema de las posibles interacciones medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal, convirtiéndose en un factor de riesgo para el paciente con influencia directa en el tratamiento farmacológico (14,15).

Además de los aspectos discutidos previamente, el escaso conocimiento de médicos, nutricionistas y farmacéuticos sobre este tipo específico de interacciones sumado a la falta de herramientas de fácil accesibilidad que permita consultar y ser orientado de manera confiable sobre las adecuadas combinaciones entre medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal, son criterios que incrementan potencialmente el riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia de dichas interacciones farmacológicas.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de las patologías del sistema cardiovascular involucra la terapia farmacológica y la adaptación a un estilo de vida saludable (actividad física y régimen dietético). Sin embargo, las pautas de tratamiento mencionadas deben considerar factores de riesgo como la ingesta simultánea de infusiones de plantas medicinales o medicamentos naturales con la medicación prescrita así como la interacción entre el medicamento y los nutrientes de los alimentos que podrían potenciar el efecto farmacológico a un nivel de toxicidad (p.ej. los nitritos y nitratos presentes en embutidos con hidralazina) o inhibirlo llegando a un nivel subterapéutico (p.ej. el regaliz o su extracto con la clortalidona) (5) (16). Así el desarrollo de fuentes de información confiables y de fácil acceso que orienten al paciente y al equipo multidisciplinario de salud sobre la adecuada combinación del medicamento con nutrientes/alimentos o con plantas medicinales favorecerá el resultado satisfactorio a obtener con el tratamiento farmacológico prescrito a fin de mejorar la calidad de vida del paciente, previniendo reacciones adversas ligadas a interacciones farmacológicas y facilitará la identificación y prevención de posibles interacciones de este tipo (5).



CAPÍTULO II

FUNDAMENTO TEORICO

2.1. Interacciones medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal

La administración de varias sustancias de forma simultánea, provocan una interacción farmacológica, las mismas que al combinarse generan un incremento del efecto farmacológico que puede desencadenar en toxicidad o una disminución de la eficacia del medicamento (5).

La ingesta de medicamentos conjuntamente con nutrientes o con plantas incrementa la probabilidad de una interacción, la que puede ser de tipo farmacocinética o farmacodinámica. Estas interacciones pueden generar intoxicaciones, ausencia o disminución del efecto farmacológico del medicamento, disfunciones orgánicas, entre otras (5,17).

2.2. Tipos de interacciones farmacológicas

Las interacciones medicamento-medicamento, medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal pueden generarse a través de mecanismos de tipo farmacocinético y farmacodinámico (5).

Interacciones farmacocinéticas

Se obtienen como resultado de un cambio a nivel de absorción, distribución, metabolismo o excreción del medicamento en el organismo (18).

Como ejemplo de interacción farmacocinética en el metabolismo se cita el caso de la teofilina, medicamento usado en enfermedades neurológicas, cuya ingesta simultánea con carnes a la brasa y productos ahumados produce inducción enzimática debido a que las

aminas heterocíclicas que poseen estos alimentos incrementan la oxidación del medicamento (19).

Interacciones farmacodinámicas

Este tipo de interacciones se relacionan con el mecanismo de acción del medicamento. Este tipo de interacciones ocurre cuando ciertos componentes de la dieta (nutrientes) o principios activos de plantas actúan de forma directa, indirecta, aditiva (sinérgica) u opuesta (antagónica) al efecto farmacológico del medicamento.

Uno de los muchos tipos de interacción farmacodinámica reportados está relacionado con el extracto de regaliz, ingerido a través de agua medicinal debido a propiedades expectorantes y laxantes, frecuentemente usado en la fabricación de una amplia gama de productos de confitería, por su peculiar poder edulcorante y su sabor anisado. El regaliz produce un incremento del volumen plasmático que repercute directamente en el aumento de la tensión arterial anulando el efecto de los medicamentos hipotensores (20) (21).

2.3. Prevalencia y morbilidad asociadas

Las interacciones de tipo farmacológico a nivel mundial tienen una incidencia del 3 al 5% en aquellas personas que reciben hasta seis medicamentos de manera simultánea. La incidencia se eleva al 20% en los pacientes con administración de diez medicamentos, mientras que, si reciben entre 20 y 25 medicamentos, la incidencia se incrementa hasta un 45% (2) (22). En base a los datos de farmacovigilancia de Boston, Bates determinó que la incidencia global de las reacciones adversas medicamentosas es del 6,1%, de las cuales el 41,7% fueron graves mientras que el 1,2%, mortales (23).

Diversos estudios manifiestan que el 41% de pacientes ambulatorios presentaron algún tipo de reacción adversa medicamentosa. Sin embargo, el 59 y 81% de estas reacciones pueden ser prevenibles o evitables, dato de interés clínico si se considera que entre el 0,3% y el 23% de las reacciones alérgicas medicamentosas terminan en hospitalizaciones (24). El equipo que tratará al paciente debe ser multidisciplinario ya que enfrenta un gran problema no solo con las interacciones entre medicamentos sino también con las que son

generadas por los alimentos o plantas medicinales.

Estudios europeos revelan que el 60% de la población consume plantas medicinales con fines terapéuticos. Esta cifra coincide con un estudio realizado en Centroamérica y Latinoamérica (Ecuador) donde el 58,33% y el 59,4% de la población consume algún tipo de hierba medicinal como principal alternativa en el tratamiento de un problema de salud. Aunque el uso de plantas medicinales contribuye al mantenimiento de la cultura ancestral, el problema principal de su uso simultáneo con medicamentos prescritos es la posible interacción de los principios activos de dichas plantas con los medicamentos. En efecto, el 58% de los pacientes medicados de forma crónica tienen una probabilidad del 18,8% de aparición de interacciones farmacológicas. Un ejemplo de interacción del tipo nutriente-medicamento es el que ocurre entre el ajo y los anticoagulantes orales e inmunosupresores mientras que la interacción entre el regaliz con antihipertensivos es un ejemplo de interacción medicamento-planta medicinal (25,26).

Los eventos adversos relacionados con la interacción medicamento–nutriente o medicamento-planta medicinal no están bien documentados ya que los datos disponibles dependen principalmente de los pacientes, de los cuales el 70% no reporta el consumo de plantas medicinales o el uso de medicina ancestral como tratamiento para su patología, por lo que los síntomas que presentan por la interacción de medicamentos se podría reportar erróneamente como un efecto secundario del medicamento prescrito (27).

Un estudio etnofarmacológico desarrollado en Etiopía sobre el uso de plantas medicinales describe que la parte más usada para la preparación de remedios a base de plantas medicinales son las hojas en un 36,5%, seguido del tallo y la raíz. El 39% pasa por un proceso de cocción. Para la administración se usa comúnmente la vía oral (44%). El 40,4% de las formulaciones de plantas medicinales están contraindicadas durante el embarazo (28) (29). En este contexto, un estudio sobre interacciones medicamento-planta medicinal reportó a la valeriana, regaliz, ginkgo biloba, té, hierba de San Juan entre las causas más comunes. Por lo tanto, si bien la medicina ancestral involucra el uso de alternativas terapéuticas de administración simultánea al tratamiento farmacológico prescrito por el médico, éstas deben ser rigurosamente controladas (3,23).

2.4. Principales aspectos que condicionan las interacciones farmacológicas

Polimedicación

La polimedicación o polifarmacia es el término que se refiere a la administración simultánea de múltiples medicamentos en un paciente. Mientras mayor sea el número de medicamentos, mayor es la probabilidad de una interacción. La “polifarmacia” involucra la prescripción y uso de entre cinco a diez medicamentos mientras que la “polifarmacia excesiva” se refiere a la administración de más de diez medicamentos, incluyendo los suplementos herbales. La polifarmacia requiere el análisis cuidadoso de todos los medicamentos que consume el paciente: los medicamentos prescritos de uso crónico o agudo, los medicamentos con venta libre, así como la medicina complementaria y alternativa que incluye a los medicamentos naturales, las infusiones de plantas medicinales y los suplementos nutricionales (31).

Polimedicación en niños

Clínicamente, los niños son considerados un grupo etario vulnerable por la inmadurez fisiológica de sus órganos. La polimedicación en esta etapa suele presentarse por el consumo de medicamentos de venta libre como los analgésicos o por la administración crónica de medicamentos como en el caso del Trastorno de Déficit de Atención (TDAH), Trastorno del Espectro Autista (TEA) y otras diversas patologías que generalmente presentan comorbilidades asociadas. La administración simultánea de varios medicamentos incrementa el riesgo de presentar interacciones farmacológicas, comprometiendo el adecuado crecimiento y el desarrollo apropiado en la población infantil (32).

En un estudio enfocado al análisis de interacciones medicamentosas aplicado a 200 pacientes pediátricos hospitalizados en diferentes servicios, para conocer la incidencia de las mismas, se detectó que el 80% de los pacientes presentaron al menos un problema relacionado con la administración de medicamentos. De éstos, el 20% fue a causa de las interacciones medicamento-nutriente (2).

Polimedicación en adolescentes

En este grupo etario, las patologías de base como cáncer, trastorno bipolar, depresión, anorexia, insulino-resistencia, hipertensión arterial, entre otras, requieren la administración de varios fármacos, predisponiéndoles a presentar interacciones farmacológicas (33).

Polimedicación en el paciente geriátrico

El adulto mayor es una población de interés y cuidado en lo referente a las interacciones farmacológicas porque además de la polifarmacia están factores como la mala adherencia a los esquemas terapéuticos que conlleva a un deterioro en su calidad de vida. Varios estudios demuestran que los pacientes geriátricos que viven en sus casas ingieren entre dos y cuatro medicamentos por día mientras que los adultos mayores que se encuentran internos en instituciones de cuidado reciben entre seis y ocho medicamentos por día. La elevada prevalencia de polifarmacia en el adulto mayor constituye un factor de riesgo para presentar interacciones farmacológicas (34,35).

Polimedicación en el paciente hospitalizado

Se ha establecido que el paciente hospitalizado recibe, en promedio, un tratamiento con más de seis medicamentos administrados de forma simultánea, dependiendo de la/s patología/s que presente y la/s vía/s de administración utilizada/s. Por lo tanto, este grupo también tiene un alto riesgo de presentar interacciones farmacológicas (5).

2.4.2 Estado de salud

Entre los factores que intervienen en una interacción farmacológica están el tipo de fármaco asociado, su vía de administración, y de forma especial, el estado nutricional del paciente. Un estado de salud deteriorado predispone a una menor tolerancia y a la presencia de un mayor número de interacciones, esto ocurre generalmente en los pacientes hospitalizados y los del grupo geriátrico. En el grupo geriátrico, la polifarmacia por un número mayor de comorbilidades junto con los cambios fisiológicos en el metabolismo y en la excreción de fármacos, favorecen un incremento en el riesgo de interacciones farmacológicas (5).

2.4.3 Hábitos alimentarios

Entre los principales factores para la presencia de interacciones del tipo medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal se encuentran los hábitos alimentarios del paciente. Los hábitos alimentarios involucran el consumo frecuente de infusiones de plantas medicinales durante las comidas o como método paliativo usado sin prescripción médica. Así también, los alimentos administrados simultáneamente con el medicamento, el tipo de régimen dietético (híper o hipocalórico), ya sea con exceso o déficit de macro y/o micronutrientes pueden modificar la farmacocinética y farmacodinámica. Las dietas hiperproteicas incrementan la capacidad metabolizadora del organismo con la consecuente disminución del tiempo de vida media del medicamento. Así mismo, el consumo frecuente de enlatados, carnes a la brasa, alimentos industrializados y frituras, influyen en los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos, que generalmente son administrados simultáneamente con la comida por la facilidad de recordar el horario de toma (4,22).

Por otra parte, es importante considerar la calidad y cantidad de fibra dietética que el paciente consume puesto que la fibra soluble posee la propiedad de formar geles mientras que la fibra insoluble presenta capacidad de adsorción que retrasa el vaciamiento gástrico y provoca alteraciones en la liberación y absorción de ciertos medicamentos administrados simultáneamente (5).

2.4.5. Intervalo terapéutico del medicamento

La relevancia clínica de las interacciones es inversamente proporcional al intervalo terapéutico o margen terapéutico del medicamento. Cuando el intervalo terapéutico de un medicamento es amplio, la posibilidad de presentar efectos adversos asociados a interacciones farmacológicas es mínima, mientras que los medicamentos cuyo intervalo terapéutico es estrecho suponen un mayor riesgo de desencadenar efectos adversos por interacciones farmacológicas. Por esta razón, el tratamiento con los medicamentos de índice terapéutico estrecho debe ser controlado de forma más exhaustiva (5).

Así, el nutricionista-dietista a través del plan nutricional debe controlar los horarios de ingesta de los alimentos y de las infusiones de plantas medicinales para evitar la administración conjunta de nutrientes o plantas medicinales con medicamentos con los que pudiesen interactuar, disminuyendo así la probabilidad de desencadenar efectos subterapéutico o tóxicos (5).

2.5. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial: antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) Antagonistas de receptores de angiotensina II: losartán

La angiotensina II es una sustancia producida por el organismo que se une a receptores que se encuentran en los vasos sanguíneos con el fin de que éstos se estrechen, lo cual provoca un aumento de la presión arterial. El losartán tiene la función de bloquear la unión entre la angiotensina II a sus receptores y, como consecuencia, reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial (5).

2.6. Interacciones entre nutrientes o plantas medicinales y losartán

Cuando un paciente con hipertensión arterial es tratado con losartán + hidroclorotiazida se evidencia una disminución de zinc sérico y un aumento de pérdidas de zinc en orina, por lo que en estos pacientes es indispensable vigilar y asegurar el consumo de alimentos ricos en zinc (6).

El losartán se metaboliza mediante el sistema citocromo P450. Por lo tanto, interactúa con el jugo de toronja que afecta este sistema enzimático generando alteraciones en la farmacocinética del losartán. Además, la ingesta conjunta del medicamento con los alimentos retrasa la absorción y concentración máxima del medicamento en mención (6).

2.7. Prevención de interacciones medicamento-alimento y medicamento-planta medicinal

La estrategia de la OMS enfocada en la medicina tradicional para el periodo 2014 - 2023, abarca de forma integral los productos, las prácticas y los profesionales de la medicina



tradicional complementaria (MTC). Esto incluye productos y preparaciones a base de hierbas, cuyo principio activo se encuentra en partes de plantas, vegetales o la combinación de los mismos. Los objetivos estratégicos invitan a que los Estados miembros elaboren sus perfiles nacionales en relación con la MTC según el motivo de utilización, la forma y el tipo de usuarios, así como el desarrollo y aplicación de políticas, reglamentos y directrices, evitando riesgos derivados de la utilización de productos de mala calidad o con información engañosa y eventos secundarios, adversos o interacciones no deseadas (9).

Por otro lado, la Food and Drug Administration (FDA), tiene un rol fundamental en la regulación de los medicamentos y los alimentos. Luego de varios reportes de intoxicaciones, envenenamientos y muertes a base de productos que no fueron aprobados, adoptó un riguroso control que prohíbe la comercialización de alimentos y medicamentos con etiquetas adulteradas o sospechosas, y obliga a un adecuado etiquetado de alimentos, medicamentos y productos a base de plantas medicinales, especificando las posibles interacciones con medicamentos en caso de que exista evidencia científica al respecto (39) (40).

La prevención de interacciones farmacológicas tiene como finalidad velar por el cuidado y la seguridad de los pacientes, mediante la comunicación efectiva de los distintos hallazgos sobre interacciones, del uso seguro, racional y eficaz de los medicamentos, alimentos y plantas medicinales. Sin embargo, la concientización y aplicación de la información disponible a la práctica clínica es deficiente.

Según la Segunda Encuesta Global de la OMS sobre MTC, al menos 105 Estados miembros presentan como principal dificultad la falta de datos de investigación, seguido de la falta de mecanismos para controlar y reglamentar la publicidad y las afirmaciones de la medicina tradicional complementaria. Con el fortalecimiento de éstos y demás aspectos como el desarrollo y aplicación de políticas gubernamentales, se pretende mejorar la eficiencia en la utilización de información sobre las interacciones farmacológicas (9).

En nuestro país, el organismo encargado de la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas e interacciones de medicamentos prescritos por el médico con nutrientes y/o con plantas medicinales es el Centro Nacional de Farmacovigilancia (41).



La Autoridad Sanitaria Nacional considera que el tema “Medicamentos, insumos, conocimiento y uso de plantas medicinales” tiene mayor relevancia de estudio al incluirlo en las prioridades de investigación (41).

2.8 Importancia de la ejecución de este estudio

La finalidad del estudio fue identificar las interacciones halladas entre el losartán y los nutrientes o plantas medicinales, documento condensado actualmente disponible en las diferentes bases de datos electrónicas. Este estudio será la fuente de información para la creación de una base de datos que será el fundamento para el desarrollo de un programa de consulta, que permita la identificación rápida y confiable de interacciones farmacológicas a fin de conseguir resultados satisfactorios en la terapia farmacológica prescrita en pacientes con HTA y contribuir al desarrollo de una cultura de uso racional y responsable de los medicamentos tanto en los pacientes, como en el equipo multidisciplinario de salud (nutricionistas, farmacéuticos y médicos).

CAPÍTULO III

3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la pregunta clínica de interés mediante el modelo PICO también los criterios de inclusión y exclusión de los estudios revisados para la identificación de aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con losartán.
2. Determinar los criterios de búsqueda para la revisión sistemática cualitativa de la información contenida en las bases de datos electrónicas.
3. Seleccionar los estudios con información clínicamente relevante sobre las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal con losartán.
4. Evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados aplicando los criterios JBI (Joanna Briggs Institute).
5. Evaluar la calidad de la evidencia científica de los estudios seleccionados empleando la escala GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation).
6. Analizar e interpretar los resultados obtenidos de la revisión de los estudios primarios seleccionados.

CAPÍTULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Diseño del estudio

Revisión sistemática cualitativa

4.2 Criterio de elegibilidad

En la presente revisión sistemática cualitativa, realizado en la ciudad de Cuenca en el período septiembre 2019 – mayo 2020 se identificaron y seleccionaron los artículos primarios publicados en los idiomas inglés y español entre los años 1960 y 2019 provenientes de revistas científicas indexadas dentro del área de la salud específicamente en farmacología, nutrición y medicina.

Los tipos de publicaciones incluidas son los reportes de caso, estudios clínicos, ensayos clínicos, estudios de caso-control, estudios de cohorte y estudios observacionales sobre interacciones entre losartán y nutrientes o plantas medicinales.

Para la ejecución de la búsqueda se utilizaron términos como MeSH y se establecieron ecuaciones de búsquedas específicas para las bases de datos electrónicas seleccionadas, en cuanto a las estrategias de búsqueda, estas fueron desarrolladas conforme a las recomendaciones PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome) (44). Método aplicado con la finalidad de aminorar el sesgo y el error aleatorio.

Mediante el gestor bibliográfico “Zotero”, se logró identificar la repetición de artículos y optimizar la estrategia de búsqueda.



4.3 Fuentes de información

Se adquirió información de las bases de datos electrónicas Scopus, PubMed y Biblioteca Virtual de Salud (BVS), dadas a cabo en el período del 18 de septiembre al 8 de octubre del 2019.

4.4 Estrategia de búsqueda

Se elaboraron tres ecuaciones de búsqueda, para cada una de las bases de datos previamente mencionadas, como ejemplo se incluyen los criterios de búsqueda usada para la base de datos PubMed:

1	losartán [MeSH]
2	hypertension OR "high blood pressure" OR "blood pressure"
3	"food-drug interaction"[Mesh] OR "food drug interaction" OR "food-drug" OR "drug- food" OR "foodinteraction"
4	"herb-drug interaction"[Mesh] OR "herb drug interaction" OR "herb-drug" OR "drug-herb" OR "plant-drug interaction" OR "plant drug interaction" OR "plant-drug" OR "drug-plant" OR "herbal drug interaction" OR "herbal-drug interaction" OR "herbal-drug" OR "drug-herbal"

4.5 Gestión de los datos

Mediante el programa Microsoft Excel 2016, se creó una fuente que registró la información de interés obtenida de los estudios, mientras que el resumen y análisis de los mismos se encuentran disponibles en las tablas N° 2, 3, 4, 5, 6, 7 Y 8 presente documento.

4.6 Proceso de selección

En el proceso de elección de los artículos científicos inicialmente se estimaron los criterios de inclusión previamente planeados, luego se realizó la lectura y análisis de cada resumen

("abstract") o texto completo de los artículos escogidos.

Se realizaron revisiones independientes por cada autor, para seleccionar los artículos potenciales con el fin de incrementar la confiabilidad del proceso. Posteriormente, en una matriz estructurada en Microsoft Excel 2016, se reportó el cumplimiento o incumplimiento de los criterios de inclusión, además de los artículos identificados como potenciales, y aquellos que fueron eliminados con su debida explicación, con la finalidad de estimar la correlación de selección de los autores.

4.7 Proceso de recopilación de datos

Los revisores fueron los encargados de realizar la extracción de los datos ocupando una matriz en Microsoft Excel 2016, la cual contuvo información del tema de forma generalizada, los resultados obtenidos y la calidad de evidencia científica y metodológica de cada estudio, evitando la sobrecarga de información en el trabajo de revisión.

A través de la escala de GRADE, se valoró la calidad de la evidencia científica, mientras que la calidad metodológica de los estudios seleccionados se valoró mediante la aplicación de las listas de verificación del Instituto Joanna Briggs (42) (49).

4.8 Elementos de los datos

Las variables se enlistan a continuación:

- Base de datos electrónica de carácter científico
- Revista Científica indexada
- Año de publicación
- Idioma
- Términos MeSH
- Evaluación JBI
- Evaluación GRADE

4.8.1 Operacionalización de variables: (Anexo 1).



4.9 Consideraciones Bioéticas

La revisión sistemática cualitativa, cuenta con la aprobación del comité de bioética de la Universidad de Cuenca.



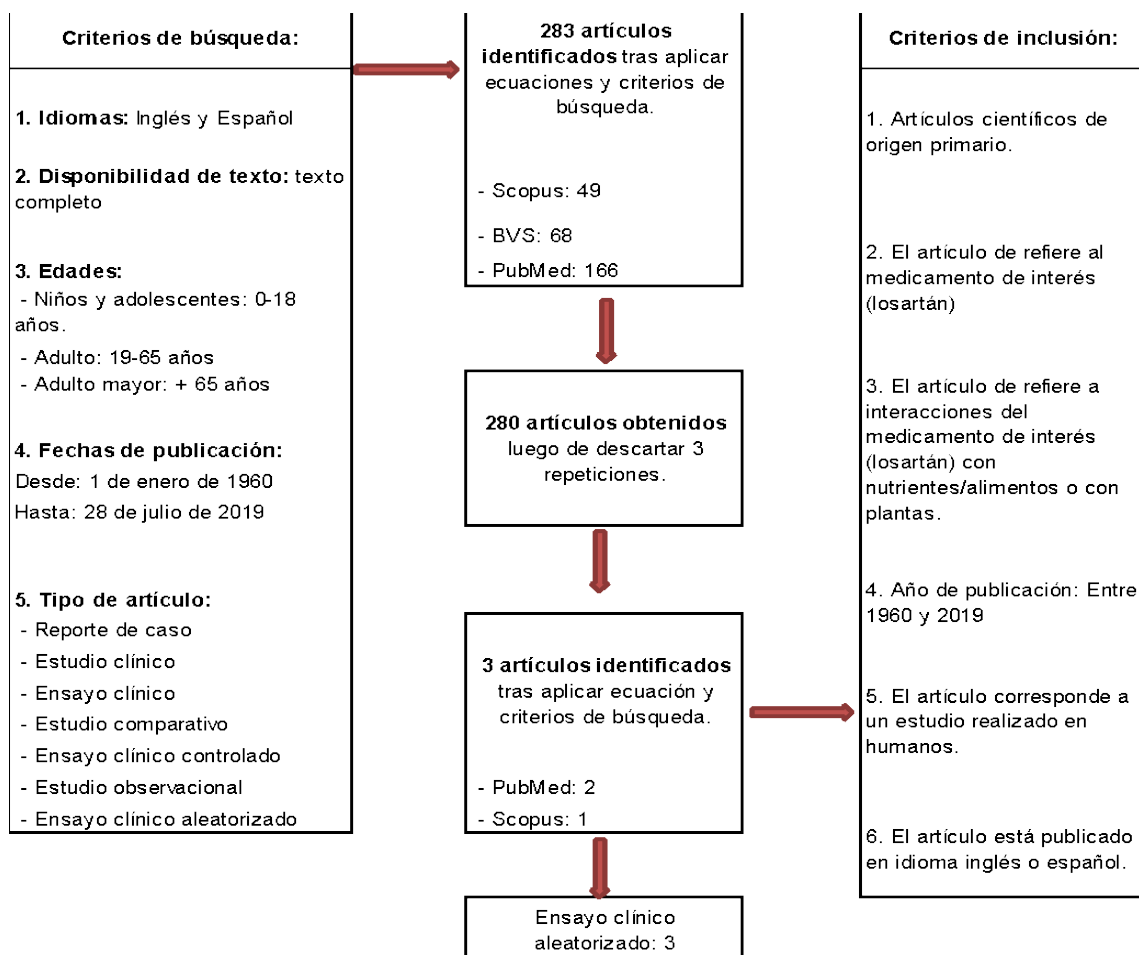
CAPITULO V

RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DE BÚSQUEDA

Después de realizar la búsqueda en las bases de datos electrónicas tras la aplicación de las ecuaciones de búsqueda correspondientes, se obtuvieron 283 artículos: 166 de PubMed, 49 de Scopus y 68 de BVS. Mediante el uso del gestor bibliográfico Zotero se identificaron tres estudios duplicados los cuales fueron eliminados, quedando 280 artículos que fueron colocados y numerados en la base de datos de Microsoft Excel estos se revisaron acorde a los criterios de elegibilidad preestablecidos, finalmente se escogieron tres (artículos N° 8, 90 y 260). Gráfico N° 1.

Gráfico 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura



Elaboración: Autoras

Fuente: Matriz resumen de artículos científicos



5.2. CLASIFICACIÓN DE ESTUDIOS SELECCIONADOS

Tras realizar el análisis individual de los 3 artículos científicos incluidos en este estudio se identificó que el 100% concierne a ensayos clínicos controlados aleatorizados provenientes de países como Corea, Noruega y China, dos de los artículos reportan interacción medicamento-planta medicinal: uno con ausencia de interacción farmacológica entre el extracto de ginseng rojo y losartán, otro con toxicidad incrementada entre *R. rosea* y losartán. Y un estudio de interacción medicamento – nutriente entre una dieta rica en grasa y calorías y losartán. Tabla N° 1

Tabla 1: Clasificación de artículos seleccionados

Clasificación de estudios seleccionados			
Numeración de artículo	N° 8	N° 90	N° 260
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado		
País	Corea	Noruega	China
Tipo de interacción	Absorción	Toxicidad incrementada	Ninguno

Elaboración: Autoras**Fuente:** Matriz resumen de artículos científicos

5.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA SEGÚN LOS CRITERIOS DEL INSTITUTO JOANNA BRIGGS (JBI)

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se ejecutó en base a los criterios JBI, con la aplicación y análisis de la lista de verificación de ensayos controlados aleatorizados se logró determinar que los tres estudios seleccionados no cumplen con los criterios de la calidad metodológica correspondientes (49). Tabla N°2